小檗碱的生理功能及其在动物生产中的应用

骆东梅[1] 汪水平[1,2*] 杨大盛[1] 赵雪莉[1] 郭乙冰[1] 王文娟[1] 赵文金[2]

（1.西南大学动物科学学院，重庆 402460；2.习水富兴牧业有限公司，习水 556400）

摘 要：小檗碱的生理功能丰富，药理特性独特，是抗生素的潜在替代品。本文介绍小檗碱的基本特性和药代动力学特征，总结其主要生理调节功能，探讨其在动物生产中的应用，为其在畜牧实践中的应用提供科学依据。

关键词：小檗碱；生理功能；动物生产

中图分类号：S816.7

小檗碱又称黄连素，是中药黄连的主要成分之一，人医临床上最初用作清热解毒药和抗菌药。据记载，3 000 多年前，中医就已将小檗碱广泛应用于胃肠炎、痢疾及沙眼等疾病的防治。近年来，随着相关研究的不断深入，小檗碱在肿瘤、癌症、糖尿病、心血管病、高血脂症、炎症、细菌和病毒感染、脑缺血性损伤、精神失调、神经障碍、阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）及骨质疏松等多方面的治疗中具有药理作用，显示小檗碱具有抗菌、抗炎、调血脂、降血糖、抗肿瘤、抗氧化、降血压、抗血栓、止痛、兴奋平滑肌及调节免疫等生理功能[1]。目前，对小檗碱的作用效果与作用机制的研究多集中在动物的病理模型和人的临床治疗上，而以畜禽为对象作为饲料添加剂的研究少见报道。汪水平等[2-3]在生长肉兔饲粮中添加不同剂量的盐酸小檗碱，结果显示，小檗碱以其特有的药理学特性，具有开发为新型绿色饲料添加剂的潜力。本文介绍小檗碱的基本特性及药代动力学特征，总结其主要生理调节功能，探讨其在动物生产中的应用，为其在畜牧实践中的应用提供科学依据。

1 小檗碱的种类与特性

小檗碱在印度阿育吠陀医学和中国中医学等体系中应用已久。它是一种季铵型异喹啉类生物碱，为许多重要药用植物的根、茎及皮中所含的活性成分，存在于小檗科、罂粟科、毛茛科、芸香科、防己科及鼠李科等植物中，常见的有黄连、黄柏、冬青叶小檗、刺檗及印度小檗等。其中，印度小檗是一种高达 3 m 的刺生灌木，广泛分布于海拔 2 000～3 000 m 的喜马拉雅地区和南印度尼尔吉里山区，其有效成分为小檗碱、小檗胺和巴马汀等[4]。

小檗碱的分子式为 $C_{20}H_{19}NO_4$，熔点为 145 ℃，无臭，味极苦，可溶于甲醇，微溶于水与乙醇，难溶于苯、乙醚和氯仿，在乙醚中可析出黄色针状晶体。其盐类在水中的溶解度都比较小，如盐酸盐为 1:500，

收稿日期：2018-01-15

作者简介：骆东梅（1994—），女，重庆云阳人，硕士研究生，研究方向为动物生态营养与环境，E-mail: 1570135773@qq.com

*通信作者：汪水平，副教授，硕士生导师，E-mail: wangshuiping1979@sina.com

硫酸盐为1:30。用不同的碱处理，可得到季铵式、醛式及醇式等3种不同形式的小檗碱，其中以季铵式最稳定。近年来，小檗碱主要通过化学合成获得，临床上一般用其盐酸盐或硫酸盐。

2 小檗碱的药代动力学特征

2.1 吸收

在肠道中，小檗碱主要以被动扩散方式被小肠黏膜上皮细胞摄取和转运。小檗碱的口服生物利用率很低，其原因主要有2个：1）小檗碱的水溶性及溶解性均较差。盐酸小檗碱在水中的溶解度受温度和pH的正面影响。例如，25和37 ℃时，其在水中的溶解度分别为（5.27±0.29）和（8.50±0.40） mmol/L，而在pH 7.0磷酸盐缓冲液中的溶解度分别为（4.05±0.29）和（9.69±0.37） mmol/L。2）存在于胞膜上的外排泵系统可将肠黏膜上皮细胞摄取的小檗碱泵出胞外，使胞内浓度降低，进而减少机体的吸收[4-6]。因此，改善小檗碱在肠道中的水溶性，提高溶解度，促进黏膜上皮细胞的吸收，可提高口服生物利用率。Gui等[7]报道，口服小檗碱微乳剂的生物利用率是片状混悬剂的6.47倍。Sut等[8]发现，按50 mg/kg剂量口服小檗碱，同时使用天然低共熔溶剂，小鼠血药浓度增加2~20倍。另外，通过油包水乳剂冻干法制备的无水反胶束体系也可改善小檗碱的生物利用率和抗糖尿病效果。P–糖蛋白（P-glycoprotein，P-gp）可将异搏定、道诺霉素、若丹明及小檗碱等多种药物从胞内泵出。但是，以上3种药物存在于胞内时，会抑制小檗碱的外排，表明可通过调控P-gp的表达或干预外排泵系统来促进小檗碱的吸收[5]。

2.2 分布

小檗碱的生物利用率低于1%，但吸收后会在体内迅速分配且分布广泛。口服给药后，小檗碱及其活性产物在血液中的浓度很低，且远低于在组织和器官中的浓度。小檗碱在组织和器官中的分布，以肝脏中为最多，其次是肾脏、肌肉、肺脏、脑、心脏及胰腺，而以脂肪中为最少。同时，小檗碱在上述组织和器官中会相对稳定地维持至少48 h[9]。另外，小檗碱可轻易地渗过血脑屏障（blood brain barrier，BBB），静脉注射后会在海马区快速累积，而随后慢慢消除[9]。

2.3 代谢

小檗碱在肝脏中代谢，Ⅰ相发生去甲基化，Ⅱ相结合葡糖醛酸或硫酸，终产物极易排出体外。其在体内的代谢变化主要发生在2,3-OCH_2O和9,10-OCH_3等基团上，Ⅰ相代谢产物有唐松草分定、小檗红碱、药根碱、非洲防己碱、巴马汀、3,9-去甲基-巴马汀、去亚甲基小檗碱、羟基化小檗碱及羟基化去亚甲基小檗碱等，结合葡糖醛酸或硫酸后，形成Ⅱ相代谢产物。Kumar等[1]报道，雄性Wistar大鼠和成年男性分别按100、300 mg/kg剂量口服盐酸小檗碱后，72 h内均可在胆汁、尿液及粪便中检测出Ⅰ、Ⅱ相代谢产物，表明这些代谢产物可能是小檗碱口服后的体内活性形式。

2.4 排泄

Kumar 等[1]发现，大鼠口服 200 mg/kg 小檗碱，48 h 内其胆汁、尿液及粪便中均有小檗碱及其代谢产物排出；小檗碱的总回收率为 22.83%，其中小檗碱占 19.07%，代谢产物占 3.76%；胆汁中 24 h 内回收 9.2×10^{-6}%，尿液和粪便中 48 h 内分别回收 0.0939%和 22.74%，显示小檗碱主要随粪便排出体外。从胆汁中排出的小檗碱，约 83%是唐松草分定；而从尿液中排出的小檗碱，约 78%是唐松草分定和小檗红碱[1]。

3 小檗碱的生理调节功能

3.1 氧化调节

小檗碱可清除 1,1-二苯基-2-苦基肼、2,2'-联氮-双-(3-乙基-苯并噻唑-6-磺酸)、一氧化氮及超氧化物等自由基，在防治糖尿病、高胆固醇症、中枢神经系统失调等疾病及各类炎症上表现出抗氧化特性，并具有浓度依赖性。利用人骨髓神经母细胞瘤细胞株开展的体外试验显示，小檗碱可降低细胞色素（cytochrome，Cyt）C 的释放，促进 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因表达，从而抑制因高葡萄糖浓度引起的活性氧生成[1]。小檗碱可下调胰岛素样生长因子-1 和核因子红细胞 2-相关因子 2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，*Nrf2*）基因表达，阻碍磷脂酰肌醇-3 激酶（phosphatidylinositol-3 kinase，PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B，Akt）磷酸化，从而刺激 Nrf2 依赖型神经突的生长，阻止活性氧的生成[10]。大脑局部缺血的大鼠连续 19 d 口服 5、10 或 20 mg/kg 小檗碱，均可改善线粒体复合物Ⅰ、Ⅱ及Ⅳ的活性[11]。

小檗碱可正调节相关抗凋亡因子，干预细胞氧化还原反应。每天口服 50、100 mg/kg 小檗碱，可抑制链脲佐菌素（streptozotocin，STZ）诱发的糖尿病大鼠胶质纤维酸性蛋白（glial fibrillary acidic protein，GFAP）的增多[11]。连续 11 d 口服 50 mg/kg 小檗碱，可使 STZ 诱发的糖尿病大鼠和环磷酰胺诱发的肝中毒大鼠超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）和谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）等内源性抗氧化酶活性恢复，缓解脂质过氧化的危害[12]。凭借抗氧化活性，小檗碱具有保肝护肾的功能。研究报道，小檗碱对过氧化氢（H_2O_2）诱导的细胞凋亡具有保护作用，其可抑制饮食诱导的肥胖小鼠肝脏凋亡相关蛋白 Sirtuin 1 的表达，从而消除由小檗碱介导的自噬增强和肝脏脂肪变性，从而对肝脏起保护作用[13]。STZ 诱发的糖尿病大鼠连续 16 周口服 75、150、300 mg/kg 小檗碱，可提高肝组织周期蛋白依赖性激酶（cyclin-dependent kinase，Cdk）9 活性，促进周期蛋白 T1 mRNA 和蛋白质表达，增加过氧化氢酶、SOD 及 GSH-Px 活性[11]。顺铂诱发的肾中毒小鼠连续 2 d 口服 1、2、3 mg/kg 小檗碱，可抑制肾脏 4-羟基壬烯醛、3-硝基酪氨酸、Cyt P450 E1 及血红素氧化酶等表达，从而缓解氧化/硝化应激，给肾脏提供保护[1]。

小檗碱可负调节氧化物质，抑制脂质过氧化作用，缓解氧化应激。给博来霉素诱发的肺纤维化大鼠连续 14 d 腹腔注射 200 mg/kg 小檗碱，可抑制诱导型一氧化氮合成酶（inducible nitric oxide synthase，*iNOS*）基因表达，刺激 *Nrf2* 基因表达[14]。患动脉粥样硬化性肾血管病的大鼠，连续 12 周每天口服 150 mg/kg 小檗碱，肾脏 *iNOS* 基因表达降低，SOD 活性恢复[15]。小檗碱可通过激活 Akt/糖原合酶激酶（glycogen synthase，

GSK）信号转导通路和促进紧密连接蛋白 5 抗体表达来提高 BBB 通透性，并阻隔海马 CA1 区神经元钾通道，降低神经元丙二醛（malondialdehyde，MDA）浓度，恢复 SOD 活性，从而对三氯化铝诱发的大鼠急性脑损伤起到神经保护作用，改善认知功能障碍和海马损伤[16]。小檗碱按 100、200 mg/kg 剂量连续灌胃 21 d，可降低四氧嘧啶诱发的糖尿病大鼠血清 MDA 浓度，增强 SOD 和 GSH-Px 活性[17]。

3.2　免疫调节

小檗碱可对淋巴细胞、白细胞、星形胶质细胞及小胶质细胞等免疫细胞施加不同影响，表现出免疫调节及神经保护功能。其可抑制淋巴细胞和白细胞的活化，发挥免疫抑制作用。25~100 μmol/L 小檗碱对单独使用植物凝集素或联合使用二丁酸佛波醇酯与伊屋诺霉素刺激的离体人 T-淋巴细胞活化抗原分化抗原簇（cluster of differentiation，CD）69 和 CD25 的抗原表达具有时间和剂量依赖性抑制作用，还会阻滞细胞周期进程[15]。非肥胖型糖尿病小鼠连续 2 周口服 200 mg/kg 小檗碱，会激活胞外信号调节蛋白激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）1 和 ERK2，抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶（mitogen activated protein kinase，MAPK）与 c-jun 氨基末端激酶，从而阻碍辅助性 T 细胞（T helper cell，Th）17 和 Th1 分化，显示小檗碱可能是治疗自身免疫型糖尿病的理想药物[12]。给糖尿病视网膜病变患者口服小檗碱，每天 2 次，每次 0.25 g，连用 1 月，可制止因糖尿病导致的白细胞介导杀灭视网膜内皮细胞的升高趋势，从而改善糖尿病视网膜病变症状[18]。对博来霉素诱发的肺纤维化大鼠连续 14 d 腹腔注射 200 mg/kg 小檗碱，可降低支气管肺泡灌洗液内炎性细胞渗透物浓度、胶原蛋白累积及羟脯氨酸浓度，减少肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，*TNF-α*）、核因子-κβ（nuclear factor-κβ，*NF-κβ*）及β转化生长因子 1 的表达[14]。STZ 诱发的糖尿病大鼠连续 8 周口服 50、100 mg/kg 小檗碱，会减少海马 GFAP 免疫阳性星形胶质细胞的数量[19]。小檗碱以剂量依赖方式，通过 PI3K/Akt 通路，促进血红素氧化酶-1 基因表达，减少星形胶质细胞数量，进而抑制其介导的氧化损伤[17]。小檗碱可阻碍 PI3K/Akt、MAPK 及腺苷酸活化蛋白激酶等通路，调节小胶质细胞活性[20]。因此，通过对星形胶质细胞和小胶质细胞增生的抑制，小檗碱对中枢神经系统疾病发挥积极作用。

3.3　酶活性调节

关于小檗碱对 GSK 与基质金属蛋白酶（matrix metalloprotease，MMP）影响的报道很多。GSK 和 MMP 对众多生理信号通路的调控具有关键影响。GSK-3β是淀粉样前体蛋白和微管相关蛋白 tau 磷酸化的主要激酶。20 μg/mL 小檗碱处理 tau 转染人胚肾细胞 HEK293 24 h 后，GSK-3β活化被逆转，蛋白磷酸酶 2A 活性得到恢复[21]。小檗碱可使患 AD 的转基因小鼠脑中磷酸化糖原合酶激酶-3β抗体 Ser^9 已被磷酸化的 GSK3 钝性体增多[1]。小檗碱对 GSK-3β的抑制，可改善β淀粉样病变、神经胶质过多症及认知功能障碍[22]。停止给体外培养的器官型海马脑片供应氧和葡萄糖时，小檗碱会加强 GSK-3β磷酸化，抑制凋亡因子的生成，

展示小檗碱在大脑局部缺血时对神经的保护作用[23]。MMP 是一个大家族，几乎可降解胞外基质中的各种蛋白质成分，是肿瘤浸润转移过程中的主要蛋白水解酶。小檗碱可通过调控 MMP（主要是 pro-MMP2、MMP2 及 MMP9）活性，抑制牙周组织退化[24]。小檗碱也可抑制 MMP1 和 MMP9 活性，诱导人原位 ER 阳性乳腺癌细胞系 MCF7 和高转移性恶性乳腺癌细胞系 MDAMB231 的凋亡和周期阻滞，从而阻碍癌细胞转移[24]。

小檗碱可通过疏水性相互作用对主要神经系统酶如乙酰胆碱酯酶（acetyl cholinesterase，AChE）、丁酰胆碱酯酶（butyryl cholinestesrase，BChE）及单胺氧化酶（monoamine oxidase，MAO）产生抑制作用。Kumar 等[1]报道，小檗碱对 AChE、BChE、MAO-A 及 MAO-B 的半抑制浓度（50% inhibitory concentration，IC_{50}）值分别为 0.44、3.44、126、98.2 μmol/L。抑制 MAO-A 可缓解抑郁症，而抑制 AChE 与 BChE 可缓解 AD 和大脑局部缺血造成的痴呆症。

3.4　神经递质调节

神经递质调节是小檗碱治疗 AD、帕金森病（parkinson’s disease，PD）、焦虑症及抑郁症等疾病的重要原因之一。小檗碱一次性或连续 15 d 腹腔注射 5 mg/kg 或口服 10、20 mg/kg，均会提高小鼠脑纹状体、海马及皮质内去甲肾上腺素（nor-epinephrine，NE）、多巴胺（dopamine，DA）及 5-羟色胺浓度，展示小檗碱的抗抑郁作用[6]。小檗碱可阻碍下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素的分泌，缓解大鼠吗啡戒断症状，表现出一定的抗成瘾作用[23]。以 10、30 μmol/L 剂量体外培养 PC-12 细胞 48 h，或以 5、30 mg/kg 剂量连续 21 d 注射大鼠腹腔，均会降低 DA 和 NE 水平，缓解 6-羟基 DA 诱发的神经毒性，表明小檗碱可干预 DA 的生物合成[24]。连续 4 d 腹腔注射 20、50 mg/kg 小檗碱，会阻止 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶诱导的小鼠脑纹状体内 DA 神经元的损伤，从而发挥治疗 PD 的作用[24]。小檗碱会促进突触前乙酰胆碱的释放，刺激大鼠神经源性收缩反应[13]。这些研究表明，小檗碱参与各种神经症状的主要神经递质的调节。

3.5　分子靶点调节

小檗碱可通过对分子靶点的调节，发挥抗炎、抗癌及抗微生物作用，主要分子靶点有炎症介质、拓扑异构酶（topoisomerase，Topo）、周期蛋白、抑癌基因、钙调蛋白及端粒酶等。小檗碱能直接调节 *TNF-α*、*NF-κβ*、前列腺素 E_2 及环氧合酶 2 等炎症介质的表达，可抑制 Topo Ⅰ、Ⅱ活性，其中原小檗碱对 Topo Ⅰ活性的抑制作用非常强烈。低浓度下，原小檗碱具有类似喜树碱的特性，选择性抑制 Topo Ⅰ与 Topo Ⅰ-DNA 形成的复合物结合，从而使断裂的 DNA 链不能重新结合，阻止 DNA 复制及 RNA 合成；高浓度下，原小檗碱与质粒 DNA 直接结合，阻止 Topo Ⅰ接触质粒 DNA，从而抑制 Topo Ⅰ的舒张活性[25]。小檗碱对正常细胞无毒副作用，但因在各种癌细胞系中可阻止细胞周期而具有抗癌特性。其可抑制 Cdk2、Cdk4、Cdk6 及周期蛋白表达，诱导细胞发生 G1 期停滞，从而抑制人前列腺癌细胞系（DU145、PC3、LNCaP）、

人膀胱癌细胞系（BIU-87、T24）及人肺癌细胞系（A549）等细胞增殖[26]。体内和体外试验显示，小檗碱可通过介导周期蛋白 D 与 *p*53 基因表达，缓解因大鼠大脑局部缺血而诱发的细胞周期阻滞带来的损伤[27]。对于米托蒽醌诱导的细胞衰老，小檗碱能有效降低衰老标记物水平，为老化伴随病的处理提供一个潜在选项[28]。钙调蛋白可抑制钙调素激酶 II 的磷酸化，阻断人肝癌细胞 Bel7402 内 MAPK 1 的激活。小檗碱与钙调蛋白抑制剂协同使用，能诱导 Bel7402 细胞在 G1 期生长停滞[29]。小檗碱可抑制 H1N1 甲型流感病毒翻译后成熟的能力，其 IC_{50} 为 0.01 μmol/L；对于分离自出血性腹泻牦牛的 5 种致泻性大肠杆菌多重耐药菌株，小檗碱的最小抑菌浓度范围为 1.75～3.60 μmol/L[30]。在恶性疟原虫的红细胞内期，小檗碱选择性地结合到 DNA G-四链体，与 DNA 高度结合，抑制端粒酶作用[28]。

4 小檗碱在动物生产中的应用

小檗碱的药理学特性独特，对多种疾病具有作用，表现出多方面的生理功能和生物学活性。小檗碱作为饲料添加剂应用到畜禽饲粮中，可增强机体健康，对动物产生有益影响。这在人医临床、模型动物及食品动物的相关研究中已得到充分证实，不再赘述。此外，小檗碱在动物生产中还表现出一些其他的应用效果。

4.1 促进生长发育

小檗碱对动物生长发育有着良好的促进作用，且具有剂量依赖效应。汪水平等[2]认为，小檗碱可改善肉兔的生长和育肥性能，促进胃肠道发育，建议生长肉兔饲粮中适宜添加量为 20 mg/kg。李葱晓[31]报道，小檗碱可显著增加艾维茵肉仔鸡的 7 周龄体重、平均日采食量及平均日增重，大幅提高肉仔鸡的生产水平。刘岭等[32]发现，饲粮添加 500 mg/kg 三颗针提取物（折合小檗碱 99 mg/kg）对断奶仔猪的促生长效果要优于 1 000、200 mg/kg（分别折合小檗碱 198.0、39.6 mg/kg）。张茜等[33]报道，按每千克体重 30、120 mg 小檗碱及 300 mg 黄连水提物（折合小檗碱 29.7 mg）给断奶 SD 大鼠灌胃，结果 30 mg/kg 小檗碱与 300 mg/kg 黄连水提物在促进生长发育方面的效果相当，均优于 120 mg/kg 小檗碱。王志祥等[34]和丁景华等[35]连续 7 周给 1 日龄艾维茵肉仔鸡饲喂添加 0.5、2.0、3.5、5.0 g/kg 三颗针提取物（分别折合小檗碱 99、396、693、990 mg/kg）的饲粮，结果显示，肉仔鸡的采食量呈先升后降的趋势，3.5 g/kg 添加水平为转折点。汪水平等[2]发现，在不影响生长肉兔主要脏器功能的前提下，小檗碱将更多的饲粮养分转移到机体其他组织器官的生长发育上，表现为提高胴体重，改善屠宰率，促进胃肠道发育。孙镇平等[36]认为，小檗碱提高肉鸡胸肌率的原因在于改善内源性激素代谢。

4.2 改善消化代谢

饲粮添加适量小檗碱，可有效改善动物的消化代谢。小檗碱可双重调节平滑肌，低浓度具有兴奋作用，高浓度则相反。因此，适量小檗碱可抑制胃肠道运动，增加食糜在胃肠道的滞留时间，有利于养分的消化吸收。据报道，随小檗碱添加水平的升高，生长肉兔对饲粮干物质、有机物、粗纤维、总能及氮的表观消

化率呈先升后降的趋势，表明小檗碱对肉兔养分利用效率的影响存在剂量效应。刘岭等[32]发现，与较高或较低添加水平相比，适量添加三棵针提取物（500 mg/kg，折合小檗碱 99 mg/kg）可改善断奶仔猪对饲粮养分的表观消化率。小檗碱对胰酶分泌的作用呈剂量依赖效应，低浓度可促进分泌，高浓度则起抑制作用。王志祥等[34]和丁景华等[35]报道，添加 2.0 g/kg 三颗针提取物（折合小檗碱 396 mg/kg）可提高艾维茵肉仔鸡的十二指肠食糜淀粉酶活性，而添加 3.5、5.0 g/kg（分别折合小檗碱 693、990 mg/kg）则相反。小檗碱对胃肠道常驻有益菌的抑制作用较弱，而对有害菌的抑制作用较强，有利于维持胃肠道菌群平衡。汪水平等[2]报道，饲粮添加 20、30 mg/kg 小檗碱，可降低生长肉兔的腹泻率和死亡率，而 10 mg/kg 添加水平的效果较差。荣娜[37]发现，小檗碱可改善家兔盲肠发酵，主要原因是盲肠有益微生物活性增强。Wang 等[38]指出，口服小檗碱可提高小鼠肠道丁酸菌丰度，从而改善肠道菌群组成。

4.3 提高产品品质

关于小檗碱对动物产品品质影响的报道很少。汪水平等[2-3]认为，小檗碱仅影响肉兔背最长肌脂质含量和总能浓度，而对其他营养物质影响甚微。李葱晓[31]报道，小檗碱可降低艾维茵肉仔鸡腿肌和胸肌的粗脂肪、甘油三酯及总胆固醇等脂质含量。汪水平等[2]发现，小檗碱可提高肉兔背最长肌 pH 和熟肉率，降低失水率、滴水损失及剪切力，表明小檗碱可改善肉品的物理性状，尤其是饲粮添加水平为 10 和 20 mg/kg 时。

5 小 结

小檗碱在防治众多人类疾病上发挥重要作用。因此，对小檗碱的吸收代谢、药理特性、生理功能及生物学活性等方面的研究颇多，但仍需更深入的动物试验和临床观察来阐述其在各种疾病中的作用机制，从全新角度拓展其临床用途，为新型抗病药物的研制打下坚实基础。有关小檗碱在动物生产中的应用研究较少，无论是化学合成形式的产品，还是作为三颗针提取物形式的产品，目前均处于初级阶段，需进一步的研究，特别是针对不同品种和不同生理阶段的动物、不同饲粮类型、添加水平及配套应用技术等方面需要更深入、更广泛地探讨。因此，需深度评估小檗碱在动物生产中应用的有效性与潜在性，深层次挖掘其生物学功能，同时密切关注小檗碱罕见的副作用，确保其安全性。

参考文献：

[1] KUMAR A,EKAVALI,CHOPRA K,et al.Current knowledge and pharmacological profile of berberine:an update[J].European Journal of Pharmacology,2015,761:288–297.

[2] 汪水平,王文娟,刘凯,等.盐酸小檗碱对肉兔屠宰性能及肉质的影响[J].中国畜牧杂志,2013,49(9):50–53.

[3] 汪水平,王文娟,彭希豪,等.盐酸小檗碱对肉兔脂质代谢、内分泌及抗氧化功能的影响[J].畜牧兽医学报,2013,44(5):745–753.

[4] BATTU S K,REPKA M A,MADDINENI S,et al.Physicochemical characterization of berberine chloride:a perspective in the development of a solution dosage form for oral delivery[J].AAPS PharmSciTech,2010,11(3):1466–1475.

[5] ZHANG Y,CUI Y L,GAO L N,et al.Effects of β-cyclodextrin on the intestinal absorption of berberine hydrochloride,a P-glycoprotein substrate[J].International Journal of Biological Macromolecules,2013,59:363–371.

[6] LIU C S,ZHENG Y R,ZHANG Y F,et al.Research progress on berberine with a special focus on its oral bioavailability[J].Fitoterapia,2016,109:274–282.

[7] GUI S Y,WU L,PENG D Y,et al.Preparation and evaluation of a microemulsion for oral delivery of berberine[J].Pharmazie,2008,63(7):516–519.

[8] SUT S,FAGGIAN M,BALDAN V,et al.Natural deep eutectic solvents (NADES) to enhance berberine absorption:an *in vivo* pharmacokinetic study[J].Molecules,2017,22(11):1921–1932.

[9] TAN X S,MA J Y,FENG R,et al.Tissue distribution of berberine and its metabolites after oral administration in rats[J].PLoS One,2013,8(10):e77969.

[10] HSU Y Y,TSENG Y T, LO Y C.Berberine,a natural antidiabetes drug,attenuates glucose neurotoxicity and promotes Nrf2-related neurite outgrowth[J].Toxicology and Applied Pharmacology,2013,27(3):787–796.

[11] SINGH D P,CHOPRA K.Verapamil augments the neuroprotectant action of berberine in rat model of transient global cerebral ischemia[J].European Journal of Pharmacology,2013,720(1/2/3):98–106.

[12] CHANG W G.Non-coding RNAs and berberine:a new mechanism of its anti-diabetic activities[J].European Journal of Pharmacology,2017,795:8–12.

[13] SUN Y X,HAN Y M,ZHANG F F,et al.Hepatic SIRT1 deficiency abolishes berberine-mediated augmentation of autophagy and reduction of hepatic steatosis in diet-induced obesity mice [J].Diabetes,2017,66:510-511.

[14] CHITRA P,SAIPRASAD G,MANIKANDAN R,et al.Berberine attenuates bleomycin induced pulmonary toxicity and fibrosis via suppressing NF-κB dependant TGF-β activation:a biphasic experimental study[J].Toxicology Letters,2013,219(3):178–193.

[15] HABTEMARIAM S.Berberine and inflammatory bowel disease:a concise review[J].Pharmacological Research,2016,113:592–599.

[16] DIGUILIO K M,MERCOGLIANO C M,BORN J,et al.Sieving characteristics of cytokine- and peroxide-induced epithelial barrier leak:inhibition by berberine[J].World Journal of Gastrointestinal

Pathophysiology,2016,7(2):223–234.
[17] TIAN P,GE H Y,LIU H T,et al.Leukocytes from diabetic patients kill retinal endothelial cells:effects of berberine[J].Molecular Vision,2013,19:2092–2105.
[18] MOGHADDAM H K,BALUCHNEJADMOJARAD T,ROGHANI M,et al.Berberine ameliorate oxidative stress and astrogliosis in the hippocampus of STZ-induced diabetic rats[J].Molecular Neurobiology,2014,49(2):820–826.
[19] JIA L Y,LIU J,SONG Z,et al.Berberine suppresses amyloid-beta-induced inflammatory response in microglia by inhibiting nuclear factor-kappaB and mitogen-activated protein kinase signalling pathways[J].Journal of Pharmacy and Pharmacology,2012,64(10):1510–1512.
[20] CHEN C Q,LU M L,PAN Q H,et al.Berberine improves intestinal motility and visceral pain in the mouse models mimicking diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) symptoms in an opioid-receptor dependent manner[J].PLoS One,2015,10(12):e0145556.
[21] DURAIRAJAN S S K,LIU L F,LU J H,et al.Berberine ameliorates β-amyloid pathology,gliosis,and cognitive impairment in an Alzheimer’s disease transgenic mouse model[J].Neurobiology of Aging,2012,33(12):2903–2919.
[22] PIRES E N S,FROZZA R L,HOPPE J B,et al.Berberine was neuroprotective against an *in vitro* model of brain ischemia:survival and apoptosis pathways involved[J].Brain Reseach,2014,1557:26–33.
[23] WANG N,TAN H Y,LI L,et al.Berberine and *Coptidis rhizoma* as potential anticancer agents:recent updates and future perspectives[J].Journal of Ethnopharmacology,2015,176:35–48.
[24] KIM M,CHO K H,SHIN M S,et al.Berberine prevents nigrostriatal dopaminergic neuronal loss and suppresses hippocampal apoptosis in mice with Parkinson's disease[J].International Journal of Molecular Medicine,2014,33(4):870–878.
[25] LI Y H,XIAO H T,HU D D,et al.Berberine ameliorates chronic relapsing dextran sulfate sodium-induced colitis in C57BL/6 mice by suppressing Th17 responses[J].Pharmacological Research,2016,210:227–239.
[26] YAN K Q,ZHANG C,FENG J B,et al.Induction of G1 cell cycle arrest and apoptosis by berberine in bladder cancer cells[J].European Journal of Pharmacology,2011,661(1/2/3):1–7.
[27] CHAI Y S,HU J,LEI F,et al.Effect of berberine on cell cycle arrest and cell survival during cerebral ischemia and reperfusion and correlations with p53/cyclin D1 and PI3K/Akt[J].European Journal of Pharmacology,2013,708(1/2/3):44–55.

[28] AHMED T,GILANI A U H,ABDOLLAHI M,et al.Berberine and neurodegeneration:a review of literature[J].Pharmacological Reports,2015,67(5):970–979.

[29] LIU X F,ZHANG X H,YE L,et al.Protective mechanisms of berberine against experimental autoimmune myocarditis in a rat model[J].Biomedicine & Pharmacotherapy,2016,79:222–230.

[30] CECIL C E,DAVIS J M,CECH N B,et al.Inhibition of H1N1 influenza A virus growth and induction of inflammatory mediators by the isoquinoline alkaloid berberine and extracts of goldenseal (*Hydrastis canadensis*)[J].International Immunopharmacology,2011,11(11):1706–1714.

[31] 李葱晓.盐酸小檗碱对肉仔鸡生长性能、胴体品质及脂质代谢的影响[D].硕士学位论文.郑州:河南农业大学,2008.

[32] 刘岭,王志祥,刘建华,等.三颗针提取物对断奶仔猪生长、养分消化率和血清指标的影响[J].饲料研究,2006(6):20–23.

[33] 张茜,卢婷,王丁,等.黄连水提物及其活性成分小檗碱对大鼠生长发育的促进作用[J].中国畜牧杂志,2010,46(11):46–49.

[34] 王志祥,王自恒,丁景华,等.三颗针提取物对肉仔鸡抗氧化水平和脂类代谢的影响[J].西北农林科技大学学报:自然科学版,2006,34(10):16–20.

[35] 丁景华,王志祥,姜树林,等.三颗针提取物对肉仔鸡生长、养分表观代谢率和消化酶活性的影响[J].饲料博览,2006(6):1–4.

[36] 孙镇平,周保华,王秋生,等.小檗碱促进肉鸡生长代谢的试验观察[J].中国兽医杂志,2009,45(1):69–71.

[37] 荣娜.小檗碱促进獭兔生长代谢、盲肠微生物活力及免疫性能的研究[D].硕士学位论文.扬州:扬州大学,2007.

[38] WANG Y,SHOU J W,LI X Y,et al.Berberine-induced bioactive metabolites of the gut microbiota improve energy metabolism[J].Metabolism,2017,70:72–84.

Physiological Functions and Application in Animal Production of Berberine

LUO Dongmei[1] WANG Shuiping[1,2*] YANG Dasheng[1] ZHAO Xueli[1] GUO Yibing[1] WANG Wenjuan[1] ZHAO Wenjin[2]

(1. *College of Animal Science*, *Southwest University*, *Chongqing* 402460, *China*; 2. *Xishui Fuxing Husbandry*

*Corresponding author, associate professor, E-mail: wangshuiping1979@sina.com

（责任编辑　李慧英）

Co., *Ltd*., *Xishui* 556400, *China*)

Abstract: Berberine is a potential substitute for antibiotics because of an array of physiological functions as well as characteristic pharmacological properties. This review provided an introduction regarding the basic characteristics and pharmacokinetic characteristics of berberine, with a focus on its physiological functions. Studies about the application in animal production of berberine were also included. The review could provide some scientific evidences for the application of berberine in the animal husbandry practise.

Key words: berberine; physiological function; animal production